

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年2月6日 (06.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/009926 A1

(51) 国際特許分類⁷: B01D 69/08, 71/44,
71/68, A61M 1/18, D01F 6/94, 6/76

(OISHI, Teruhiko) [JP/JP]; 〒882-0863 宮崎県 延岡市
緑ヶ丘 4 丁目 1 2 番 8-202 Miyazaki (JP). 花井智
司 (HANAI, Tomoji) [JP/JP]; 〒882-0803 宮崎県 延岡
市 大貫町 3 丁目 954-9 Miyazaki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/07501

(22) 国際出願日: 2002年7月24日 (24.07.2002) (74) 代理人: 藤野清也, 外 (FUJINO, Seiya et al.); 〒160-
0004 東京都 新宿区 四谷1丁目2番1号 三浜ビル8階
Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): CN, KR, US.

(30) 優先権データ:
特願2001-222445 2001年7月24日 (24.07.2001) JP
特願2001-222446 2001年7月24日 (24.07.2001) JP

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SK, TR).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭メディカル株式会社 (ASAHI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP];
〒101-8482 東京都 千代田区 神田美土代町9番地1
Tokyo (JP).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

(72) 発明者: および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大石輝彦

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイドノート」を参照。

(54) Title: HOLLOW FIBER MEMBRANE FOR PURIFYING BLOOD

(54) 発明の名称: 中空糸状血液浄化膜及びその製造方法

(57) Abstract: It is intended to provide a blood purification membrane having excellent performance and showing little elution of blood and little adhesion of blood proteins or platelets. The above object can be achieved by using a moisten membrane, which is free from any membrane pore-sustaining agent and has a high water permeation dose and a large pore size, and lessening the pore size by drying the membrane after desolvation.

(57) 要約:

本発明は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板
の付着が少ない優れた透析性能を有する高性能血液浄化膜、及びその製
造方法を提供することを課題とする。

この課題は、膜孔保持剤を含まない高透水量で大きな孔径の湿潤膜を、
脱溶剤後に乾燥して孔径を収縮させることにより解決できた。

WO 03/009926 A1

明細書

中空糸状血液浄化膜及びその製造方法

[技術分野]

本発明は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ない優れた透析性能を有する高性能血液浄化膜およびその製造方法に関する。

[背景技術]

近年、選択的な透過性を有する膜を利用する技術がめざましく進歩し、これまでに気体や液体の分離フィルター、医療分野における血液透析器、血液濾過器、血液成分選択分離フィルター等の広範な分野での実用化が進んでいる。

該膜の材料としては、セルロース系（再生セルロース系、酢酸セルロース系、化学変性セルロース系等）、ポリアクリロニトリル系、ポリメチルメタクリレート系、ポリスルホン系、ポリエチレンビニルアルコール系、ポリアミド系等のポリマーが用いられてきた。

このうちポリスルホン系ポリマーは、その熱安定性、耐酸、耐アルカリ性に加え、製膜原液に親水化剤を添加して製膜することにより、血液適合性が向上することから、半透膜素材として注目され研究が進められてきた。

一方、膜を接着してモジュールを作製するためには膜を乾燥させる必要があるが、有機高分子よりなる多孔膜、なかでもポリスルホン系等の疎水性ポリマーからなる透析膜、限外濾過膜は、製膜後に乾燥させると乾燥前に比べ著しく透水量が低下することが知られている。そのため膜は常に湿潤状態か、水に浸漬させた状態で取り扱う必要があった。

この対策として従来とられてきた方法は、製膜後、乾燥前にグリセリ

ン等の低揮発性有機液体を多孔膜中の空孔部分に詰めておくことであった。しかしながら、低揮発性有機液体は、一般に高粘度なため、洗浄除去に時間がかかり、膜をモジュール成型して洗浄後も微量ではあるが低揮発性有機液体由来の溶出物等（低揮発性有機液体と化学反応して生成した様々な誘導体）がモジュール封入液中にみられた。

低揮発性有機液体を用いずに乾燥させる方法として、J P - A - 6 - 2 7 7 4 7 0 には、低揮発性有機液体の代わりに塩化カルシウム等の無機塩を用いる方法が示されているが、洗浄除去する必要性に変わりはない。また、微量であるとしても残存した無機塩が透析患者にどのような悪影響を与えるか不安である。

J P - A - 8 - 5 2 3 3 1 及び J P - B - 8 - 9 6 6 8 には、低揮発性有機液体を用いずに乾燥処理をしたポリビニルピロリドンを含む親水化膜が開示されている。血液から血漿成分を分離する性能が記載されているが、血漿タンパクが透過することから透析性能は示さないことが分かる。さらに、製膜条件が記載されていないことから第3者が再現実験することが不可能であり、膜構造自体不明である。また、ポリビニルピロリドンを分解・変性させる温度で乾燥していることから、膜からの溶出物を低減させるという目的においては極めて好ましくない製法である。

また、J P - A - 6 - 2 9 6 6 8 6 には血液が直接接触する膜内表面でのポリビニルピロリドンの存在率を20～50%程度にした中空糸膜が開示されている。これは主に血液タンパク、血小板等の付着物を少なくするための湿潤膜を示すものである。従って、乾燥による性能低下を防ぐためにはグリセリン等の低揮発性有機液体を付着させる必要があり、結果的に得られた膜から造られたモジュールは溶出性成分を含むことには変わりがない。さらに、アルブミンの透過性が低い等の透析性能についての記載は一切無い。

さらにまた、特開2000-300663号公報、及び特開2001-205057号公報には、膜孔保持剤を使用しないで中空糸を製造する製造例が記載されているが、得られた膜の透析性能は記載されておらず、これらの発明では、製造方法と、得られた乾燥膜特性との技術的関連性は不明である。

[発明の開示]

以上の如く、モジュールからの溶出物の原因となる膜孔保持剤を用いずに製造した、所望の透析性能を有する乾燥血液浄化膜、及びその製造方法はこれまで提供されていなかった。その原因は、膜孔保持剤を用いずに乾燥させると、湿潤状態とは全く異なった低性能の膜となることであった。すなわち、膜孔保持剤は乾燥による膜の性能低下を防ぐものであり、膜孔保持剤を用いなければ透水量が得られない程度まで極端に透水性能が低下してしまうことから、透析性能を有する膜を製造する方法において膜孔保持剤を用いずに乾燥させることは通常考えなかったからである。そこで、本発明者等は、あらかじめ目標とする性能よりも高透水量で大孔径である特定の性能を有する湿潤膜を作製しておき、これを乾燥・収縮させて目標の性能を有する膜を製造するというこれまでにない、誰も思いつかなかつた発想に基づき鋭意研究を進めた。その結果、溶出物が極めて少なく、血液タンパクや血小板の付着が少ない選択透過性に優れた透析性能を有する膜を得ることができ本発明に至つた。

従つて、本発明の主たる目的は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ない優れた透析性能を有する高性能血液浄化膜を提供することにある。

さらに、本発明の他の目的は、そのような血液浄化膜の製造方法を提供することにある。

本発明の上記及びその他の諸目的、諸特徴ならびに諸利益は、以下の詳細な説明及び請求の範囲から明らかになる。

本発明によれば、膜孔保持剤を含まない高透水量で大きな孔径の湿潤膜を製造しておき、該湿潤膜を脱溶剤後に乾燥して孔径を収縮させることにより溶出物の少ない中空糸状血液浄化膜が提供される。

次に、本発明の理解を容易にするために、まず、以下に、本発明の基本的特徴及び好ましい諸態様を列挙する。

1. 膜孔保持剤を含まない高透水量で大きな孔径の湿潤膜を、脱溶剤後に乾燥して孔径を収縮させることにより得られる、膜孔保持剤を含まない乾燥膜であり溶出物の少ない中空糸状血液浄化膜。

2. 膜孔保持剤を含まず、純水の透水量が $100 \text{ mL} / (\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$ 以上で、重量平均分子量 40,000 のポリビニルピロリドンの透過率が 75 % を超え、且つ牛血漿系におけるアルブミンの透過率が 0.3 % 以上である、ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなる湿潤膜を、120 °C 以下の温度で乾燥することにより得られる膜孔保持剤を含まない乾燥膜であって、

(a) 膜の外表面から内表面緻密層に向かって孔径が連続的に小さくなるスponジ構造からなり、

(b) 純水の透水量が $10 \sim 1,000 \text{ mL} / (\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$ 、

(c) 重量平均分子量 40,000 のポリビニルピロリドンの透過率が 75 % 以下、

(d) 牛血漿系におけるアルブミンの透過率が 0.3 % 未満であり、

(e) 膜の溶出物試験液の吸光度が 0.04 未満であり、溶出物試験液中に膜孔保持剤を含まず、且つ

(f) ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなり、膜内

表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が30～45重量%であることを特徴とする上記1に記載の血液浄化膜。

3. 水に不溶であるポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする上記1又は2に記載の血液浄化膜。

4. 膜孔保持剤を含まない高透水量で大きな孔径の湿潤膜を製造しておき、該湿潤膜を脱溶剤後に乾燥して孔径を収縮させることを特徴とする膜孔保持剤を含まない乾燥膜であり溶出物の少ない中空糸状血液浄化膜の製造方法。

5. 膜孔保持剤を含まず、純水の透水量が $100\text{ mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$ 以上で、重量平均分子量40,000のポリビニルピロリドンの透過率が75%を超え、且つ牛血漿系におけるアルブミンの透過率が0.3%以上である、ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなる湿潤膜を、120°C以下の温度で乾燥することを特徴とする、

(a) 膜の外表面から内表面緻密層に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造からなり、

(b) 純水の透水量が $10 \sim 1,000\text{ mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$ 、

(c) 重量平均分子量40,000のポリビニルピロリドンの透過率が75%以下、

(d) 牛血漿系におけるアルブミンの透過率が0.3%未満であり、

(e) 膜の溶出物試験液の吸光度が0.04未満であり、溶出物試験液中に膜孔保持剤を含まず、且つ

(f) ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなり、膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が30～45重量%である上記4に記載の中空糸状血液浄化膜の製造方法。

6. 製膜原液と内部液を2重環状ノズルから吐出させた後、エアギャップを通過させてから凝固浴で凝固させる中空糸状膜の製造方法において、

紡速に対するエアギャップの比率が 0.01 ~ 0.1 m / (m / 分) であることを特徴とする上記 4 又は 5 に記載の湿潤膜の製造方法。

7. 製膜原液が、ポリスルホン系ポリマー、ポリビニルピロリドン、及び溶剤からなり、ポリスルホン系ポリマーに対するポリビニルピロリドンの比率が 18 ~ 27 重量 % であることを特徴とする上記 6 に記載の製造方法。

8. 乾燥後に放射線照射することを特徴とする上記 4 ~ 7 に記載の製造方法。

以下に、本発明の中空糸状血液浄化膜（以下単に「膜」又は「中空糸状膜」ともいう）の構成について説明する。

本発明の膜は、膜孔保持剤を含まない乾燥膜であって、膜内部に大きさが 10 μ m を超えるポリマーの欠損部位を含まず、膜の外表面から内表面緻密層に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることを特徴とする。

本発明の中空糸状膜は、膜の一方の表面から他方の表面まで、例えば内表面から外表面まで、連続した構造からなっている。膜の外表面から内表面緻密層までの間、すなわち膜内部は、網目の大きさ（孔）が 10 μ m 以下の網目構造からなっており、かつ、大きさが 10 μ m を超えるポリマーの欠損部位（巨大空孔又はボイド）を含まない。この構造を、本発明ではスポンジ構造という。

本発明において、緻密層とは膜厚方向の断面において膜を構成するポリマーの空隙部分すなわち孔が小さく、膜の分画性能に寄与する層である。

膜内部の網目構造の孔は、膜の長さ方向に対して垂直な断面において、膜の外表面から内表面緻密層に向かってその孔径が連続的に小さくなる

傾斜構造を有する。すなわち、中空糸状膜の長さ方向にのびる中心軸を同心とするいくつかの円筒状の面を考える場合、それぞれの面の孔の平均孔径は、膜の外表面から内表面緻密層に近づくにつれて連続的に小さくなっている。膜内表面側に血液を接触させる場合、膜の外表面から内表面緻密層に向かって孔径が連続的に小さくなる傾斜構造でなければシャープな分画性能を有することは不可能である。

本発明でいう膜孔保持剤とは、乾燥時の性能低下を防ぐために乾燥前までの製造過程で膜中の空孔部分に詰めておく物質である。膜孔保持剤を含んだ溶液に湿潤膜を浸漬することによって膜中の空孔部分に該保持剤を詰めることが可能である。乾燥後も膜孔保持剤を洗浄・除去さえすれば、膜孔保持剤の効果により湿潤膜と同等の透水量、阻止率等の性能を保持することが可能である。しかしながら、膜孔保持剤が膜中及び／又はモジュール封入液中に微量に存在することにより、膜孔保持剤との化学反応により生成した様々な誘導体が存在するという報告があり、本発明の膜はこの膜孔保持剤を製造工程で使用していないことから、膜孔保持剤由来の溶出物は存在しない。

従って、本発明の膜の溶出物試験液の吸光度は0.04未満であり、且つ該試験液中に膜孔保持剤を含まない。ここで、溶出物試験液とは、人工腎臓装置承認基準に基づき調整したものであり、2cmに切断した乾燥中空糸状膜1.5gと注射用蒸留水150mLを日本薬局方の注射用ガラス容器試験のアルカリ溶出試験に適合するガラス容器に入れ、70±5°Cで1時間加温し、冷却後膜を取り除いた後蒸留水を加えて150mLとしたものを意味する。吸光度は220～350nmでの最大吸収波長を示す波長にて紫外吸収スペクトルで測定する。人工腎臓装置承認基準では吸光度を0.1以下にすることが定められているが、本発明の膜は膜孔保持剤を保持しないことから0.04未満を達成することが

可能である。また、膜孔保持剤の有無については、該試験液を濃縮又は水分除去したものをガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、示差屈折系、紫外分光光度計、赤外線吸光光度法、核磁気共鳴分光法、及び元素分析等の公知の方法により測定することにより検知可能である。

通常、膜孔保持剤としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1, 2-ブチレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、2-ブチル-1, 4-ジオール、2-メチル-2, 4-ペントジオール、2-エチル-1, 3-ヘキサンジオール、グリセリン、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール200、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400等のグリコール系又はグリセロール系化合物及び蔗糖脂肪酸エステル等の有機化合物および塩化カルシウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の無機塩を挙げることができる。

本発明の膜は、ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなり、膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が30～45重量%である。膜の血液適合性に重要な因子は、血液が接する膜内表面の親水性であり、ポリビニルピロリドン（以下単に「PVP」ともいう）を含有するポリスルホン系膜では、膜内表面のPVP濃度が重要である。膜内表面のPVP濃度が低すぎると膜内表面が疎水性を示し、血漿タンパク質が吸着しやすく、血液の凝固も起こりやすい。すなわち、膜の血液適合性不良となる。逆に膜内表面のPVP濃度が高すぎると、PVPの血液系への溶出量が増加し本発明の目的や用途にとって好ましくない結果を与える。従って、本発明での膜内表面のPVPの濃度は、30～45%の範囲であり、好ましくは33～40%である。

本発明で用いられるポリスルホン系ポリマーとしては、下記の式(1)、または式(2)で示される繰り返し単位を有するものが挙げられる。な

お、式中の Ar はパラ位での 2 置換のフェニル基を示し、重合度や分子量については特に限定しない。



膜内表面の PVP 濃度は、エックス線光量子スペクトル (X-ray Photoelectron spectrometry, 以下 XPS) によって決定される。すなわち、膜内表面の XPS の測定は、試料を両面テープ上に並べた後、カッターで纖維軸方向に切開し、膜の内側が表になるように押し広げた後、通常の方法で測定する。すなわち、C 1s、O 1s、N 1s、S 2p スペクトルの面積強度から、装置付属の相対感度係数を用いて窒素の表面濃度（窒素原子濃度）とイオウの表面濃度（イオウ原子濃度）から求めた濃度をいうものであり、ポリスルホン系ポリマーが (1) 式の構造であるときには (3) 式により計算で求めることができる。

$$\text{PVP 濃度 (重量\%)} = C_1 M_1 \times 100 / (C_1 M_1 + C_2 M_2) \quad (3)$$

ここで、C₁ : 窒素原子濃度 (%)

C₂ : イオウ原子濃度 (%)

M₁ : PVP の繰り返しユニットの分子量 (111)

M₂ : ポリスルホン系ポリマーの繰り返しユニットの分子量

(442)

また、本発明の膜は、純水の透水量が 10 mL / (m² · h · mmHg) 以上であり、多くの場合 15 mL / (m² · h · mmHg) 以上である。10 mL / (m² · h · mmHg) 未満では、透析時の除水能力に劣るために好ましくない。これは、本発明の膜が乾燥膜であっても良好な透水性能を有することを示すものである。

最近の血液透析療法では、透析アミロイド病状の改善のために原因物

質とされている β 2-ミクログロブリン（分子量：11,800）を十分に透過させるが、アルブミン（分子量：67,000）はほとんど透過させない分画性を有する膜が求められており、本発明の膜は、牛血漿系におけるアルブミンの透過率が0.3%以下である。アルブミンの透過率が0.3%を超えることは体内に有効なアルブミンを大きく損失することを意味することから血液透析膜としては好ましくない。

牛血清アルブミンの透過率は、以下のような方法で測定することが可能である。まず、長さ20cmの中空糸状膜を100本束ねて小型モジュールを作製する。このモジュールに37℃に加温したヘパリン添加牛血漿（ヘパリン5000IU/I、タンパク濃度6.0g/dL（デシリットル））を膜内表面側に線速1.0cm/秒で通過させ、モジュールの入り圧と出圧の平均圧力50mmHgにて30分間限外濾過を行う。得られた濾液と元液の濃度の測定は、紫外分光光度計により280nmの波長にて測定し、下記の式（4）に代入して透過率を算出する。

$$\text{透過率} (\%) = (\text{濾液の吸光度}) \times 100 / (\text{元液の吸光度}) \quad (4)$$

また、純水の透水量が10mL/（m²・hr・mmHg）以上の膜においては、ポリビニルピロリドンの透過率（A（%））と β 2-ミクログロブリンのクリアランス（B（mL/分））とには下記の式（5）に示す一次関数的な相関関係が存在する。クリアランス評価には1.5m²の有効膜面積を有する透析仕様のモジュールに成形・加工することが必要であるが、本評価方法では簡易的に測定可能であり、クリアランスを容易に推測することが可能である。

$$B \text{ (mL/分)} = 0.636A + 29.99 \quad (5)$$

ここで、 β 2-ミクログロブリンのクリアランスは、1.5m²の有効膜面積のモジュールに、血液流量200mL/分（膜内表面側）、透析液流量500mL/分（膜外表面側）の条件下で日本人工臓器学会の性

能評価基準に従い透析測定したものである。

β 2-ミクログロブリンのクリアランスは、透析患者の体力や病状及び病状の進行度に合わせて様々なものが要求されいるが、ポリビニルピロリドンの透過率が 75 %を超えるとアルブミンの透過率が 0.3 %を超えることから、ポリビニルピロリドンの透過率は 75 %以下であることが必要である。

ポリビニルピロリドンの透過率は、濾過する水溶液を 3 重量 % のポリビニルピロリドン (B A S F 社製 K 30、重量平均分子量 40,000) のリン酸バッファー (0.15 mol / リットル、pH 7.4) 水溶液にして、モジュールの入り圧と出圧の平均圧力を 200 mmHg にした以外は、牛血清アルブミンの透過率の測定と同様な操作を行うことにより求められる。

以下、本発明の血液浄化膜の製造方法の代表例について述べる。

本発明の膜は、膜孔保持剤を含まない高透水量で大きな孔径の湿潤膜をあらかじめ製造しておき、脱溶剤後、乾燥することにより該湿潤膜の孔径を収縮させ、さらに膜中の P V P の一部を水に不溶化することにより孔径を収縮させて製造される。この湿潤膜は、ポリスルホン系ポリマー (以下単に「ポリマー」という)、ポリビニルピロリドン、及び溶剤からなる製膜原液を、内部液とともに 2 重環状ノズルから吐出させ、エアギャップを通過させた後、凝固浴で凝固させる製造方法において、内部液にポリマーの溶剤の水溶液を用いることにより製造可能である。内部液は、膜の中空部と内表面を形成させるものであるが、内表面の孔径は、内部液中の溶剤濃度に比例して大きくなることが判っている。本発明では、湿潤膜を乾燥収縮させることにより目標の性能の透析膜が得られることから、内部液中の溶剤濃度を、目標とする透析性能を有する湿潤膜を製造する時に比べて、高濃度にする必要がある。

また、本発明において、高透水で大きな孔径の湿潤膜とは透水量が 1 0 0 m L / (m ² · h _r · m m H g) 以上であって、重量平均分子量 4 0, 0 0 0 のポリビニルピロリドンの透過率が 7 5 % を超え、且つ牛血漿系におけるアルブミンの透過率が 0. 3 % 以上である性能の湿潤膜を意味する。ポリビニルピロリドンは高分子量のものほど膜への親水化効果が高いため、高分子量のものほど少量で十分な効果が発揮できることから、本発明においては重量平均分子量 9 0 0, 0 0 0 以上のポリビニルピロリドンが使用される。9 0 0, 0 0 0 より小さい重量平均分子量を有するポリビニルピロリドンを用いて膜への親水化効果を付与するためには大量のポリビニルピロリドンを膜中に残存させる必要があるが、このために膜からの溶出物が増加することになる。また、逆に溶出物を下げるために 9 0 0, 0 0 0 より小さい重量平均分子量のポリビニルピロリドンの膜中での残存量を少なくすると親水化効果が不十分となってしまい、その結果血液透析を行ったとき濾過速度の経時的低下をきたし十分な効果を発揮できない。

また、ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンの溶解に用いられる溶剤は、これら両方を共に溶解するものであり、N-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等である。

製膜原液中のポリマー濃度は、製膜可能で、かつ得られた膜が膜としての性能を有するような濃度の範囲であれば特に制限されず、5 ~ 3 5 重量%、好ましくは 1 0 ~ 3 0 重量% である。高い透水性能を達成するためには、ポリマー濃度は低い方がよく、1 0 ~ 2 5 重量% が好ましい。

さらに重要なことはポリビニルピロリドンの添加量であり、ポリマーに対するポリビニルピロリドンの混和比率が 2 7 重量% 以下、好ましくは 1 0 ~ 2 7 重量%、さらに好ましくは 2 0 ~ 2 7 重量% である。ポリ

マーに対するポリビニルピロリドンの混和比率が 27 重量 % を超えると溶出量が増える傾向にあり、また 10 重量 % 未満では製膜原液の粘性が低いためにスポンジ構造の膜を得ることが困難である。また、原液粘度、溶解状態を制御する目的で、水、貧溶剤等の第4成分を添加することも可能であり、その種類、添加量は組み合わせにより隨時行えればよい。

内部液は、膜の中空部と内表面を形成させるものであり、水又は上記溶剤の水溶液等が用いられる。

また、エアギャップとは、ノズルと凝固浴との間の隙間を意味する。本発明の膜を得るには紡速 (m/分) に対するエアギャップ (m) の比率が極めて重要である。何故ならば本発明の膜構造は、内部液中の非溶剤が製膜原液と接触するによって該製膜原液の内表面部位側から外表面部位側へと経時的に相分離が誘発され、さらに該製膜原液が凝固浴に入るまでの間に膜内表面部位から外表面部位までの相分離が完了しなければ、得られないからである。

紡速に対するエアギャップの比率は、0.010～0.1 m / (m / 分) であることが好ましく、さらに好ましくは 0.010～0.05 m / (m / 分) である。紡速に対するエアギャップの比率が 0.010 m / (m / 分) 未満では、本発明の構造と性能を有する膜を得ることが難しく、0.1 m / (m / 分) を超える比率では、膜へのテンションが高いことからエアギャップ部で膜切れを多発し製造しにくい傾向にあり好ましくない。

ここで、紡速とはノズルから内部液とともに吐出した製膜原液がエアギャップを通過して凝固浴にて凝固した膜が巻き取られる中空糸状膜の一連の製造工程において、該工程中に延伸操作が無い時の巻き取り速度を意味する。また、エアギャップを円筒状の筒などで囲み、一定の温度と湿度を有する気体を一定の流量でこのエアギャップに流すと、より安

定した状態で中空糸状膜を製造することができる。

凝固浴としては、例えば水；メタノール、エタノール等のアルコール類；エーテル類；n-ヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素類などポリマーを溶解しない液体が用いられるが、水が好ましい。また、凝固浴にポリマーを溶解する溶剤を若干添加することにより凝固速度をコントロールすることも可能である。

凝固浴の温度は、-30～90℃、好ましくは0～90℃、さらに好ましくは0～80℃である。凝固浴の温度が90℃を超えたり、-30℃未満であると、凝固浴中の中空糸状膜の表面状態が安定しにくい。

また、脱溶剤洗浄後の乾燥は、ポリビニルピロリドンを変性又は分解しない方法であれば良く、特に限定されない。但し、乾燥温度は、120℃以下であることが好ましく、さらに好ましくは100℃以下である。120℃を超えるとポリビニルピロリドンが変性および分解するために、膜孔保持剤を用いなくても得られた乾燥膜からの溶出量が増えることになり好ましくない。

さらに、乾燥後の膜に電子線及びγ線等の放射線を照射することにより、膜中のPVPの一部を水に不溶化できることから、膜からの溶出量をより低減することが可能である。放射線の照射は、モジュール化前又はモジュール化後のどちらでも良い。また、膜中の全PVPを不溶化してしまうと、溶出量を低減できる一方で、透析時にロイコペニア症状が観察されることから好ましくない。

本発明でいう水に不溶であるPVPとは、膜中の全PVP量から水に可溶であるPVP量を差し引いたものである。膜中の全PVP量は、窒素及びイオウの元素分析により容易に算出することができる。

また、水に可溶であるPVP量は、以下の方法により求めることができる。

膜を N-メチル-2-ピロリドンで完全に溶解した後、得られたポリマー溶液に水を添加してポリスルホン系ポリマーを完全に沈殿させる。さらに該ポリマー溶液を静置した後、上澄み液中の PVP 量を液体クロマトグラフィーで定量することにより水に可溶である PVP を定量することができる。

[発明を実施するための最良の形態]

以下、実施例により本発明を説明するが、本発明はこれらになんら限定されるものではない。

(血小板粘着量の測定)

膜への血小板粘着量の測定は、以下の操作手順で行った。

長さ 15 cm の中空糸状膜を 10 本束ねて小型モジュールを作製し、該モジュールにヘパリン添加ヒト新鮮血を線速 1.0 cm/秒にて 15 分間通過させ、続いて生理食塩水を 1 分間通過させた。次に中空糸状膜を 5 mm 間隔程度に細断し、0.5% ポリエチレングリコールアルキルフェニルエーテル（和光純薬社製 商品名トリトン X-100）を含む生理食塩水中で超音波照射して膜表面に粘着した血小板から放出される乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」という）を定量することにより、血小板粘着量を膜面積（内表面換算）当たりの LDH 活性として算出した。酵素活性の測定は LDH モノテストキット（ベーリンガー・マンハイム・山之内社製）を使用した。なお、陽性対照として PVP を含有しない膜（ γ 線照射前の実施例 1 の膜を有効塩素濃度 1500 ppm の次亜塩素酸ナトリウムに 2 日間浸漬した後、エタノールに 1 日間浸漬することにより得られたもの）を用い、試験品と同時に比較した。

(血漿タンパク質吸着量)

膜への血漿タンパク質吸着量は、限外濾過時間を 240 分にした以外

はアルブミンの透過率測定と同様な操作を行った後、生理食塩水で1分間洗浄した。次に中空糸状膜を5mm間隔程度に細断し、1.0%ラウリル硫酸ナトリウムを含む生理食塩水中で攪拌して抽出した血漿タンパク質を定量することにより膜重量当たりのタンパク質吸着量として算出した。

タンパク質濃度はBCAプロテインアッセイ（日本国和光純薬（株）社製）を使用した。なお、陽性対照としてPVPを含有しない膜（γ線照射前の実施例1の膜を有効塩素濃度1500ppmの次亜塩素酸ナトリウムに2日間浸漬した後、エタノールに1日間浸漬することにより得られたもの）を用い、試験品と同時に比較した。

＜実施例1＞

ポリスルホン（米国Amoco Engineering Polymers社製 P-1700）18.0重量%、ポリビニルピロリドン（独国BASF社製 K90、重量平均分子量1,200,000）4.3重量%を、N,N-ジメチルアセトアミド77.7重量%に溶解して均一な溶液とした。ここで、製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は23.9重量%であった。この製膜原液を60℃に保ち、N,N-ジメチルアセトアミド30重量%と水70重量%の混合溶液からなる内部液とともに、紡口（2重環状ノズル 0.1mm-0.2mm-0.3mm）から吐出させ、0.96mのエアギャップを通過させて75℃の水からなる凝固浴へ浸漬した。

この時、紡口から凝固浴までを円筒状の筒で囲み、筒の中に水蒸気を含んだ窒素ガスを流しながら、筒の中の湿度を54.5%、温度を51℃にコントロールした。紡速は、80m/分に固定した。ここで、紡速に対するエアギャップの比率は、0.012m/（m/分）であった。

巻き取った糸束を切断後、束の切断面上方から80℃の熱水シャワー

を2時間かけて洗浄することにより膜中の残溶剤を除去した。この膜をさらに87℃の熱風で7時間乾燥することにより含水量が1%未満の乾燥膜を得た。さらに、得られた乾燥膜に2.5Mradのγ線を照射することにより膜中のPVPの一部を不溶化した。

この膜は、膜内部に大きさが10μmを超えるポリマーの欠損部位を含まず、膜の外表面から内表面緻密層に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であった。また、内表面緻密層の厚さは10μm程度であった。この膜の性能を表1に示す。この膜を有効濾過面積1.5m²のモジュールにしてβ2-ミクログロブリンのクリアランスを実測したところ、32mL/分で有ることが分かり、PVPの透過率を式(5)に代入して算出したクリアランス32.5mL/分と同等であることが明らかとなった。また、膜中の全PVP量の62%が、水に不溶であった。

膜の溶出物試験をした結果、溶出物試験液の吸光度は0.04以下であった。また、膜孔保持剤を用いていないことから溶出物試験液中に膜孔保持剤は含まれて無かった。

さらに、この膜は陽性対照膜に比べて、血小板粘着量が低く(陽性対照膜43.4Unit/m²)、且つ血漿タンパク質の粘着量も低いことが明らかとなった(陽性対照膜62.5mg/g)。

以上に挙げた性能から、この膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ないことが明らかとなった。また、アルブミンの透過率が少なくβ2-ミクログロブリンのクリアランスにも優れることから透析性能にも優れた膜であることが分かった。

<実施例2>

製膜原液中のポリビニルピロリドンを4重量%、N,N-ジメチルアセトアミドを78重量%とした以外は、実施例1と同様な操作を行った。

この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は 22.2 重量% であった。この膜の性能を表 1 に示す。

この膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ないことが明らかとなった。また、アルブミンの透過率が少なく、且つ β 2-ミクログロブリンのクリアランスにも優れることが示唆されたことから透析性能にも優れた膜であることが分かった。

< 実施例 3 >

製膜原液中のポリビニルピロリドンを 4.8 重量%、N, N-ジメチルアセトアミドを 77.2 重量% とした以外は、実施例 1 と同様な操作を行った。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は 26.7 重量% であった。この膜の性能を表 1 に示す。

この膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ないことが明らかとなった。また、アルブミンの透過率が少なく、且つ β 2-ミクログロブリンのクリアランスにも優れることが示唆されたことから透析性能にも優れた膜であることが分かった。

< 実施例 4 >

内部液に N, N-ジメチルアセトアミド 52 重量% と水 48 重量% からなる混和溶液を用いた以外は、実施例 3 と同様な操作を行った。この膜の性能を表 1 に示す。

この膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ないことが明らかとなった。また、アルブミンの透過率が少なく、且つ β 2-ミクログロブリンのクリアランスにも優れることが示唆されたことから透析性能にも優れた膜であることが分かった。

< 比較例 1 >

γ 線照射しない以外は、実施例 1 と同様な操作を行った。この結果を

表 2 に示す。PVP の溶出のため溶出試験液の吸光度が 0.04 を超えることが明らかとなった。

< 比較例 2 >

製膜原液中のポリビニルピロリドンを 5.0 重量%、N, N-ジメチルアセトアミドを 77.0 重量%とした以外は、実施例 1 と同様な操作を行った。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は 27.8 重量% であった。この膜の性能を表 2 に示す。

< 比較例 3 >

製膜原液中のポリビニルピロリドンを 3.6 重量%、N, N-ジメチルアセトアミドを 78.4 重量%とした以外は、実施例 1 と同様な操作を行った。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は 20.0 重量% であった。この膜の性能を表 2 に示す。

< 比較例 4 >

内部液に N, N-ジメチルアセトアミド 60 重量% と水 40 重量% からなる混和溶液を用いた以外は、実施例 3 と同様な操作を行った。この膜の性能を表 2 に示す。

【表 1】

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4
膜内径(μm)	195	201	190	193
膜外径(μm)	280	288	282	284
透水量(mL/(m ² ·hr·mmHg))	20	18	25	390
アルブミンの透過率(%)	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下	0.25
PVPの透過率(%)	4	4	5	72
膜内表面PVP濃度(重量%)	35	30	44	36
水に不溶であるPVPの有無	有り	有り	有り	有り
溶出物試験液の吸光度	0.022	0.020	0.035	0.023
溶出物試験液中の膜孔保持剤の有無	無し	無し	無し	無し
血小板粘着量(LDH-Unit/m ²)	15.5	17.5	4.2	13.8
血漿タンパク質吸着量(mg/g)	2.1	5.5	1.8	2.0
乾燥前湿潤膜の透水量(mL/(m ² ·hr·mmHg))	190	170	260	3100
乾燥前湿潤膜のアルブミンの透過率(%)	0.32	0.34	0.35	0.51
乾燥前湿潤膜のPVPの透過率(%)	77	84	84	99

【表2】

	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6
膜内径(μm)	195	200	199	196	200	191
膜外径(μm)	290	298	290	297	291	276
透水量 (mL/(m ² · hr · mmHg))	20	35	15	970	8	15
アルブミンの 透過率(%)	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下	0.37	0.01 以下	0.01 以下
PVPの 透過率(%)	4	5	4	79	0	4
膜内表面 PVP濃度(重量%)	35	47	28	33	34	36
水に不溶である PVPの有無	無し	有り	有り	有り	有り	有り
溶出物試験液 の吸光度	0.044	0.040	0.018	0.021	0.020	0.021
溶出物試験液 中の膜孔保持 剤の有無	無し	無し	無し	無し	無し	無し
血小板粘着量 (LDH-Unit/ m ²)	15.5	3.8	19.6	15.0	15.1	16.8
血漿タンパク 質吸着量 (mg/g)	2.1	1.1	5.9	2.8	2.1	3.0
乾燥前湿潤膜 の透水量 (mL/(m ² · hr · mmHg))	190	310	130	8600	76	190
乾燥前湿潤膜 のアルブミン の透過率(%)	0.32	0.38	0.31	0.62	0.18	0.32
乾燥前湿潤膜 のPVPの 透過率(%)	77	85	76	100	52	77

[産業上の利用の可能性]

本発明の膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ない優れた透析性能を有することから医薬用途、医療用途、及び一般工業用途に用いることができる。

請 求 の 範 囲

1. 膜孔保持剤を含まない高透水量で大きな孔径の湿潤膜を、脱溶剤後に乾燥して孔径を収縮させることにより得られる、膜孔保持剤を含まない乾燥膜であり溶出物の少ない中空糸状血液浄化膜。
2. 膜孔保持剤を含まず、純水の透水量が $100 \text{ mL} / (\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$ 以上で、重量平均分子量 40,000 のポリビニルピロリドンの透過率が 75 % を超え、且つ牛血漿系におけるアルブミンの透過率が 0.3 % 以上である、ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなる湿潤膜を、120 °C 以下の温度で乾燥することにより得られる膜孔保持剤を含まない乾燥膜であって、
 - (a) 膜の外表面から内表面緻密層に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造からなり、
 - (b) 純水の透水量が $10 \sim 1,000 \text{ mL} / (\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$ 、
 - (c) 重量平均分子量 40,000 のポリビニルピロリドンの透過率が 75 % 以下、
 - (d) 牛血漿系におけるアルブミンの透過率が 0.3 % 未満であり、
 - (e) 膜の溶出物試験液の吸光度が 0.04 未満であり、溶出物試験液中に膜孔保持剤を含まず、且つ
 - (f) ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなり、膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が 30 ~ 45 重量 % であることを特徴とする請求項 1 に記載の血液浄化膜。
3. 水に不溶であるポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の血液浄化膜。
4. 膜孔保持剤を含まない高透水量で大きな孔径の湿潤膜を製造しておき、該湿潤膜を脱溶剤後に乾燥して孔径を収縮させることを特徴とする

膜孔保持剤を含まない乾燥膜であり溶出物の少ない中空糸状血液浄化膜の製造方法。

5. 膜孔保持剤を含まず、純水の透水量が $100 \text{ mL} / (\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$ 以上で、重量平均分子量 40,000 のポリビニルピロリドンの透過率が 75 % を超え、且つ牛血漿系におけるアルブミンの透過率が 0.3 % 以上である、ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなる湿潤膜を、120 °C 以下の温度で乾燥することを特徴とする、

(a) 膜の外表面から内表面緻密層に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造からなり、

(b) 純水の透水量が $10 \sim 1,000 \text{ mL} / (\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$ 、

(c) 重量平均分子量 40,000 のポリビニルピロリドンの透過率が 75 % 以下、

(d) 牛血漿系におけるアルブミンの透過率が 0.3 % 未満であり、

(e) 膜の溶出物試験液の吸光度が 0.04 未満であり、溶出物試験液中に膜孔保持剤を含まず、且つ

(f) ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなり、膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が 30 ~ 45 重量 % である請求項 4 に記載の中空糸状血液浄化膜の製造方法。

6. 製膜原液と内部液を 2 重環状ノズルから吐出させた後、エアギャップを通過させてから凝固浴で凝固させる中空糸状膜の製造方法において、紡速に対するエアギャップの比率が $0.01 \sim 0.1 \text{ m} / (\text{m} / \text{分})$ であることを特徴とする請求項 4 又は 5 に記載の湿潤膜の製造方法。

7. 製膜原液が、ポリスルホン系ポリマー、ポリビニルピロリドン、及び溶剤からなり、ポリスルホン系ポリマーに対するポリビニルピロリドンの比率が 18 ~ 27 重量 % であることを特徴とする請求項 6 に記載の製造方法。

8. 乾燥後に放射線照射することを特徴とする請求項4～7に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07501

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ B01D69/08, B01D71/44, B01D71/68, A61M1/18, D01F6/94, D01F6/76

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ B01D67/00-71/82, A61M1/18, D01F1/00-6/96, 9/00-9/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPIL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1110563 A2 (TORAY INDUSTRIES, INC), 21 December, 2000 (21.12.00), Page 4, lines 1 to 8; examples 1 to 6 & CA 2329103 A2 & US 2001/0004976 A & JP 2001-170171 A	1, 4
A	JP 2001-205057 A (Toyobo Co., Ltd.), 31 July, 2001 (31.07.01), Examples (Family: none)	2, 3, 5-8
A	JP 2000-225326 A (Toyobo Co., Ltd.), 15 August, 2000 (15.08.00), Examples (Family: none)	2, 3, 5-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"&" document member of the same patent family

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

Date of the actual completion of the international search
21 October, 2002 (21.10.02)

Date of mailing of the international search report
05 November, 2002 (05.11.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07501

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-300663 A (Toyobo Co., Ltd.), 31 October, 2000 (31.10.00), Examples (Family: none)	2,3,5-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' B01D69/08, B01D71/44, B01D71/68, A61M1/18,
D01F6/94, D01F6/76

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' B01D67/00-71/82, A61M1/18,
D01F1/00-6/96, 9/00-9/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996
日本国公開実用新案公報	1971-2002
日本国登録実用新案公報	1994-2002
日本国実用新案登録公報	1996-2002

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI L

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 1110563 A2 (TORAY INDUSTRIES, INC) 2000. 12. 21 第4頁第1行-第8行, 実施例1-6 & CA 2329103 A2 & US 2001/0004976 A & JP 2001-170171 A	1, 4
A	JP 2001-205057 A (東洋紡績株式会社) 2001. 07. 31 実施例 (ファミリーなし)	2, 3, 5-8
A	JP 2000-225326 A (東洋紡績株式会社) 2000. 08. 15 実施例 (ファミリーなし)	2, 3, 5-8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
もの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日
以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する
文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論
の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 10. 02

国際調査報告の発送日

05.11.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

豊永 茂弘



4D 3030

電話番号 03-3581-1101 内線 3419

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2000-300663 A (東洋紡績株式会社) 2000. 10. 31 実施例 (ファミリーなし)	2, 3, 5- 8